

TABLETTEN ENTHALTEND ENROFLOXACIN UND GESCHMACK- UND/ODER AROMASTOFFE

Die vorliegende Erfindung betrifft Tabletten für Tiere, die Enrofloxacin sowie Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten.

- 5 Die Verabreichung von Tabletten an Tiere ist problematisch, da diese für die Tiere ohne jede Attraktivität sind und von ihnen in der Regel nur unfreiwillig aufgenommen werden. Üblicherweise müssen die Tabletten in Futter verpackt werden, um sie zu applizieren. Hierbei ist nicht immer garantiert, dass die Arznei vollständig und damit in der richtigen Dosierung appliziert werden kann. Auch das Freisetzungsprofil des Arzneimittels kann sich bei der Gabe im Futter ändern.

- 10 Es ist im Prinzip bereits bekannt, dass die Palatabilität durch Zugabe geeigneter Aromen und/oder Geschmacksstoffe gesteigert werden kann. Allerdings werden durch diesen Zusatz die mechanischen Eigenschaften der Tabletten häufig in einem in der Praxis nicht akzeptablen Maß verschlechtert.

Es besteht daher Bedarf an gut palatablen Tabletten mit akzeptablen mechanischen Eigenschaften.

Die Erfindung betrifft:

- 15 Tabletten enthaltend:

20 bis 45 Gew. % Enrofloxacin

18 bis 35 Gew. % Lactose

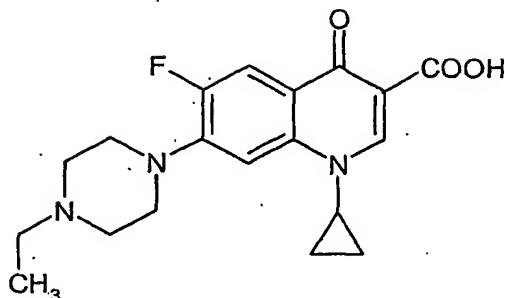
5 bis 10 Gew. % Mikrokristalline Cellulose und

5 bis 20 Gew. % Fleischaroma.

- 20 Die Angaben in Gewichtsprozent sind bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Enrofloxacin wird eingesetzt in einer Menge von 20 bis 45 Gew. %, bevorzugt 23 bis 42 Gew. %.

Enrofloxacin trägt die systematische Bezeichnung 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und hat die folgende Strukturformel:



Erfindungsgemäß kann Enrofloxacin auch in Form seiner pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate eingesetzt werden.

Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

- 5 Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lässt sich Enrofloxacin auch an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalisalze,
- 10 beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

Unter Hydraten werden sowohl die Hydrate des Enrofloxacins selbst als auch die Hydrate seiner Salze verstanden.

- Lactose ist ein handelsüblicher Arzneimittelhilfsstoff, der in verschiedenen Formen erhältlich ist,
- 15 z.B. sprühgetrocknet oder als wasserfreie Lactose. Bevorzugt wird erfindungsgemäß Lactose-Monohydrat eingesetzt (z.B. Milchzucker fein der Fa. DMV International). Die erfindungsgemäßen Tabletten enthalten 18 bis 35 Gew. % Lactose, bevorzugt 19 bis 30 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

- Mikrokristalline Cellulose ist ein handelsüblicher Arzneimittelhilfsstoff (z. B. Avicel® PH 101 der
- 20 Fa. FMC). Die erfindungsgemäßen Tabletten enthalten 5 bis 10 Gew. %, bevorzugt 5,5 bis 8 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

- Als Fleischaroma sind Trockenleberpulver aus Rind, Geflügel, Schaf oder Schwein bevorzugt aus Geflügel und Schwein, sowie andere Aromenzubereitungen geeignet. Ganz besonders geeignet sind die unter den Bezeichnungen Artificial Beef Flavor und BAYOPAL® im Handel befindlichen A-
- 25 romen der Firmen Pharma Chemie (Artificial Beef Flavor) und Haarmann und Reimer (BAYOPAL®).

Das Fleischaroma wird vorzugsweise in einer Menge von 5 % bis 20 %, bevorzugt 7 % bis 15 %, besonders bevorzugt 9 % bis 11 % eingesetzt. Die Prozentangaben sind dabei Gewichtsprozent der fertigen Tablette.

- 5 Zusätzlich zu den oben angegebenen Inhaltsstoffen können die erfindungsgemäßen Tabletten auch weitere übliche pharmazeutische Träger- und Hilfsstoffe enthalten.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

- 10 Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten Siliciumdioxid, insbesondere kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid, in Mengen von 0,05 bis 0,3 Gew. % insbesondere, 0,1 bis 0,2 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

- 15 Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten Stärke, wie z. B. Maisstärke, als weiteren Trägerstoff, und zwar in Mengen von üblicherweise 10 bis 40 Gew. %, vorzugsweise 15 bis 30 Gew. %, besonders bevorzugt 18 bis 26 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

- Die Tabletten können weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten. Als solche seien beispielhaft genannt: Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, 20 Bentonite; zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke, quervernetztes Natrium-Carboxymethylcellulose oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon; Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine, Celluloseether oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

- Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten ein Schmiermittel, insbesondere Magnesiumstearat, in Mengen von 0,4 bis 1,0 Gew. %, bevorzugt 0,5 bis 0,8 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette. 25

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten ein Bindemittel, insbesondere ein Polyvinylpyrrolidon (z.B. Polyvidone), in Mengen von 1,5 bis 4 Gew. %, bevorzugt 2 bis 3 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

- 30 Die erfindungsgemäßen Tabletten lassen sich herstellen nach einem Verfahren, bei dem man

- (a) Enrofloxacin, Lactose, gegebenenfalls Fleischaroma sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe mischt,
- (b) die Mischung unter Zusatz von Wasser oder wässriger Lösungen weiterer Hilfsstoffe granuliert
- 5 (c) diese Mischung trocknet,
- (d) nach Trocknung mikrokristalline Cellulose und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe sowie Fleischaroma, sofern dieses noch nicht in Schritt (a) zugegeben wurde, zusetzt,
- (e) und die Mischung anschließend zu Tabletten verpresst.

In Schritt (a) wird als weiterer Hilfsstoff vorzugsweise Stärke, insbesondere Maisstärke zugesetzt.
10 Besonders günstig ist es hier nur einen Teil der insgesamt eingesetzten Stärkemenge zuzusetzen.

In Schritt (b) wird als weiterer Hilfsstoff vorzugsweise eine wässrige Polyvinylpyrrolidon-Lösung zugesetzt.

Bei der Trocknung in Schritt (c) erweist es sich als vorteilhaft eine Restfeuchte von unter 5 % vorzugsweise 1 bis 4 % (bestimmt als Trocknungsverlust) einzuhalten.

- 15 In Schritt (d) werden als weitere Hilfsmittel vorzugsweise Stärke, kolloidales Siliziumdioxid und Magnesiumstearat zugegeben. Sofern bereits ein Teil der Stärke in Schritt (a) zugesetzt wurde, wird in Schritt (d) der zweite Teil der Gesamtmenge zugemischt.

Das antibiotische Wirkungsspektrum von Enrofloxacin ist bekannt. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich daher zur Prophylaxe und Behandlung entsprechender bakterieller Erkrankungen
20 und Erkrankungen, die durch bakterienähnliche Organismen hervorgerufen werden. Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich generell zur Anwendung in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren. Vorzugsweise werden sie natürlich bei solchen Tieren eingesetzt, bei denen eine Verbesserung der Palatabilität durch den Fleischaromazusatz zu erwarten ist.

- 25 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden besonders bevorzugt bei Hunden und Katzen, insbesondere Hunden eingesetzt.

5 Zu den bakteriellen Erkrankungen bei Tieren zählen z.B. Schweinedysenterie; Leptospirose bei Rind, Schwein, Pferd, Hund; Campylobacter-Enteritis beim Rind; Campylobacter-Abort bei Schaf und Schwein; Infektionen der Haut; Pyodermien beim Hund; Otitis externa; Mastitis des Rindes, der Schafe und der Ziege; Streptokokkenmastitis; Streptokokkeninfektion des Pferdes, beim Schwein und anderen Tierarten; Pneumokokkeninfektion des Kalbs, und bei anderen Tierarten; Malleus; Konjunktivitis; Enteritiden; Pneumonien; Brucellose bei Rind, Schaf, Schwein; Rhinitis
10 atrophicans des Schweins; Salmonellose bei Rind, Pferd, Schaf, und anderen Tierarten; Septikämien; Escherichia coli Infektion beim Ferkel; Metritis-Mastitis-Agalaktic-(MMA)-Syndrom; Klebsiella Infektionen; Pseudotuberkulose; Infektiöse Pleuropneumonie; Primäre Pasteureliosen; Fohlenlähme; Nektrobazillose beim Rind und bei Haustieren; Leptospirose; Rotlauf des Schweins und anderen Tierarten, Listeriose; Milzbrand; Clostridiosen; Tetranusinfektionen, Botulismus; Infektionen mit Corynebacterium pyogenes; Tuberkulose beim Rind, Schwein, und anderen Tierarten;
15 Paratuberkulose der Wiederkäuer; Nokardiose; Q-Fieber; Ornithose-Psittakose; Enzephalomycelitis; Mykoplasma des Rindes und anderer Tiere, Enzootische Pneumonie der Schweine.

Die erfindungsgemäßen Tabletten haben eine vergleichsweise geringe Härte (z. B. hat die Tablette gemäß Beispiel (1) einen Durchmesser von 5 mm und eine Härte in der Größe von 20-30 N), dies
20 ist bei Tabletten mit Aromazusatz ein bekanntes Problem. Überraschenderweise zeichnen sich die erfindungsgemäßen Tabletten durch eine im Vergleich zu ihrer geringen Härte relativ hohe Abriebfestigkeit aus, so dass sie in der Praxis gut einsetzbar sind. In den Arzneibüchern bzw. Pharmakopöen (z. B. Ph. Eur. oder USP) werden Testverfahren und Mindestanforderungen für die Abriebfestigkeit von Tabletten beschrieben.

Beispiele

Inhaltsstoffe	(1) mg	(2) mg	(3) mg
Enrofloxacin	15,00	50,00	150,00
Lactose-Monohydrat	17,80	23,60	100,40
Maisstärke	15,20	22,40	86,10
Mikrokristalline Cellulose	4,00	8,00	28,00
Polyvidone	1,50	3,00	10,00
Magnesiumstearat	0,40	0,80	2,80
Wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid	0,10	0,20	0,70
Künstl. Rindfleischaroma, bestrahlt (irradiated artificial beef flavor)	6,00	12,00	42,00
Tablettengewicht	60,00	120,00	420,00

Patentansprüche

1. Tabletten enthaltend:
 - 20 bis 45 Gew. % Enrofloxacin
 - 18 bis 35 Gew. % Lactose
 - 5 5 bis 10 Gew. % Mikrokristalline Cellulose und
 - 5 bis 20 Gew. % Fleischaroma.
2. Verfahren zur Herstellung der Tabletten gemäß Anspruch 1, bei dem man
 - (a) Enrofloxacin, Lactose, gegebenenfalls Fleischaroma sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe mischt,
 - 10 (b) die Mischung unter Zusatz von Wasser oder wässriger Lösungen weiterer Hilfsstoffe granuliert
 - (c) diese Mischung trocknet,
 - (d) nach Trocknung mikrokristalline Cellulose und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe sowie Fleischaroma, sofern dieses noch nicht in Schritt (a) zugegeben wurde, zu-
15 setzt,
 - (e) und die Mischung anschließend zu Tabletten verpresst.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 2004/006370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 808 076 A (KUHN MATTHIAS ET AL) 15 September 1998 (1998-09-15) column 1, line 5 - line 32 column 6; examples 1-3	1,2
A	US 5 152 986 A (LANGE PETER M ET AL) 6 October 1992 (1992-10-06) column 2, line 48 - line 62 column 8, line 12 - line 27; example 7	1,2
A	WO 94/02144 A (BOOTS CO PLC ; BUSSON MERVYN (GB); REES JOHN ANDREW (GB)) 3 February 1994 (1994-02-03) page 10 - page 11; example 3	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2004

Date of mailing of the international search report

30/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

mation on patent family members

International Application No

PC 2004/006370

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5808076	A	15-09-1998	DE 19633480 A1	26-02-1998
			AT 260657 T	15-03-2004
			AU 3942797 A	06-03-1998
			BR 9711338 A	17-08-1999
			CA 2263584 A1	26-02-1998
			CN 1228023 A ,B	08-09-1999
			DE 59711379 D1	08-04-2004
			DK 920317 T3	05-07-2004
			WO 9807428 A1	26-02-1998
			EP 0920317 A1	09-06-1999
			ES 2213829 T3	01-09-2004
			HK 1022435 A1	19-03-2004
			JP 2000516239 T	05-12-2000
			TW 518226 B	21-01-2003
US 5152986	A	06-10-1992	DE 3719764 A1	22-12-1988
			AT 68694 T	15-11-1991
			AU 599239 B2	12-07-1990
			AU 1764388 A	15-12-1988
			BR 8802853 A	03-01-1989
			CA 1318078 C	18-05-1993
			CN 88103473 A ,B	28-12-1988
			CN 1108968 A ,B	27-09-1995
			CZ 8804096 A3	15-12-1994
			DD 271061 A5	23-08-1989
			DE 3865748 D1	28-11-1991
			DK 170573 B1	30-10-1995
			EP 0295495 A1	21-12-1988
			ES 2040290 T3	01-04-1995
			FI 882747 A ,B,	14-12-1988
			GR 3002988 T3	25-01-1993
			HU 48234 A2	29-05-1989
			IE 60209 B1	15-06-1994
			IL 86697 A	15-07-1992
			JP 1004625 A	09-01-1989
			JP 2572815 B2	16-01-1997
			KR 9514238 B1	23-11-1995
			MX 168987 B	16-06-1993
			NZ 224975 A	26-07-1990
			PL 273001 A1	24-07-1989
			PT 87647 A ,B	01-07-1988
			SK 409688 A3	09-07-1997
			SU 1828394 A3	15-07-1993
			ZA 8804154 A	29-03-1989
WO 9402144	A	03-02-1994	WO 9402144 A1	03-02-1994
			AU 2345192 A	14-02-1994
			EP 0651640 A1	10-05-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte .. les Aktenzeichen
PC. 2004/006370

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 808 076 A (KUHN MATTHIAS ET AL) 15. September 1998 (1998-09-15) Spalte 1, Zeile 5 - Zeile 32 Spalte 6; Beispiele 1-3	1,2
A	US 5 152 986 A (LANGE PETER M ET AL) 6. Oktober 1992 (1992-10-06) Spalte 2, Zeile 48 - Zeile 62 Spalte 8, Zeile 12 - Zeile 27; Beispiel 7	1,2
A	WO 94/02144 A (BOOTS CO PLC ; BUSSON MERVYN (GB); REES JOHN ANDREW (GB)) 3. Februar 1994 (1994-02-03) Seite 10 - Seite 11; Beispiel 3	1,2

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

17. September 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/09/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung XXXX alle zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC., 2004/006370

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5808076 A	15-09-1998	DE 19633480 A1	26-02-1998
		AT 260657 T	15-03-2004
		AU 3942797 A	06-03-1998
		BR 9711338 A	17-08-1999
		CA 2263584 A1	26-02-1998
		CN 1228023 A ,B	08-09-1999
		DE 59711379 D1	08-04-2004
		DK 920317 T3	05-07-2004
		WO 9807428 A1	26-02-1998
		EP 0920317 A1	09-06-1999
		ES 2213829 T3	01-09-2004
		HK 1022435 A1	19-03-2004
		JP 2000516239 T	05-12-2000
		TW 518226 B	21-01-2003
US 5152986 A	06-10-1992	DE 3719764 A1	22-12-1988
		AT 68694 T	15-11-1991
		AU 599239 B2	12-07-1990
		AU 1764388 A	15-12-1988
		BR 8802853 A	03-01-1989
		CA 1318078 C	18-05-1993
		CN 88103473 A ,B	28-12-1988
		CN 1108968 A ,B	27-09-1995
		CZ 8804096 A3	15-12-1994
		DD 271061 A5	23-08-1989
		DE 3865748 D1	28-11-1991
		DK 170573 B1	30-10-1995
		EP 0295495 A1	21-12-1988
		ES 2040290 T3	01-04-1995
		FI 882747 A ,B,	14-12-1988
		GR 3002988 T3	25-01-1993
		HU 48234 A2	29-05-1989
		IE 60209 B1	15-06-1994
		IL 86697 A	15-07-1992
		JP 1004625 A	09-01-1989
		JP 2572815 B2	16-01-1997
		KR 9514238 B1	23-11-1995
		MX 168987 B	16-06-1993
		NZ 224975 A	26-07-1990
		PL 273001 A1	24-07-1989
		PT 87647 A ,B	01-07-1988
		SK 409688 A3	09-07-1997
		SU 1828394 A3	15-07-1993
		ZA 8804154 A	29-03-1989
WO 9402144 A	03-02-1994	WO 9402144 A1	03-02-1994
		AU 2345192 A	14-02-1994
		EP 0651640 A1	10-05-1995